Aus dem Institut für Pathologie des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor:
Prof. Dr. H. Stein

HISTOLOGISCHE NACHKLASSIFIKATION von 1048 KOLOREKTALEN KARZINOMEN 1969 bis 1979

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rosemarie Vehstedt
aus Hamburg
1985

UNIV. LUTHER SEM.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549619_0072

Aus dem Institut für Pathologie des Klinikum Steglitz
der Freien Universität Berlin
Geschäftsführender Direktor:
Prof. Dr. H. Stein

HISTOLOGISCHE NACHKLASSIFIKATION
von
1048 KOLOREKTALEN KARZINOMEN
1969 bis 1979

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Rosemarie Vehstedt
aus Hamburg

1985

Referent: Prof.Dr.U.M.Gross

Korreferent: Prof.Dr.S.Blümcke

Promotionsdatum: 2.10.1985

Inhaltsverzeichnis

A	Einleitung	Seite 4
B	Methodik und Krankengut	11
C	Ergebnisse	15
D	Diskussion	38
E	Zusammenfassung	42
F	Abbildungen	44
G	Literaturverzeichnis	60
H	Danksagung	68
I	Lebenslauf	69

A Einleitung

Das kolorektale Karzinom ist die einzige häufige gastrointestinale maligne Neoplasie mit einer signifikanten Heilungsrate. Die Häufigkeit des Karzinoms ist vor allem in den westlichen Industriestaaten und in Japan ständig im Steigen begriffen (Astler und Coller, 1954; Junghans, 1982; Remmele und Heine, 1981; Blum et al., 1983; Odone et al., 1982; Hojo und Koyama, 1982).

Laut Angaben des Statistischen Bundesamtes in Wiesbaden starben 1952 10000, 1980 rund 22700 Menschen am kolorektalen Karzinom. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt erkranken 4-5% aller Deutschen an der Krankheit. Karzinome des Dickdarms bilden heute nach den Lungenkarzinomen die zweithäufigste, bei Frauen sogar die häufigste Todesursache (Behrends, 1982). In den USA steht das kolorektale Karzinom an 1. Stelle der malignen Tumoren (Öhlert, 1978). So wurden in Los Angeles 1979 110000 neue Fälle diagnostiziert. Fast die Hälfte der Patienten starb infolge des Tumors (Chelebowski, 1982). In England und Wales steht das kolorektale Karzinom beim Mann hinter dem Bronchialkarzinom, bei der Frau hinter dem Mammakarzinom an 2. Stelle (Morson und Dawson, 1972) der bösartigen Tumoren. Nach diesen Autoren sterben dort jedes Jahr 5500 Menschen am Rektumkarzinom und 9000 Patienten am Kolonkarzinom.

Die Zunahme bei den kolorektalen Karzinomen betrifft vorwiegend das Kolonkarzinom, nicht das Rektumkarzinom (Chelebowski, 1982; Hojo und Koyama, 1982 ; Junghans, 1982; Öhlert, 1978; Rubay und Marivoet, 1980). Es werden verschiedene Faktoren damit in Zusammenhang gebracht: Das Kolonkarzinom tritt vermehrt nach Cholezystektomien auf. Ursächlich diskutiert wird eine gesteigerte Dekonjugation der dann permanent fließenden Gallensäuren, deren Metabolite karzinogen wirken sollen (Vernick und Kuller, 1981; Raedsch, 1982; Weiss et al., 1982). Auch Cholelithiasis wird mit Kolonkarzinomen in Verbindung gebracht (Linos et al., 1982). Ebenso scheinen veränderte Lebens- und Essgewohnheiten sowie die gesteigerte Lebenserwartung eine bedeutende Rolle zu spielen (Aries et al., 1969;

Junghans, 1982). Umweltfaktoren (Kurz et al., 1980), familiäre Disposition (Duncan und Kyle, 1982; Reifferscheid, 1982), chronische Entzündung von Rektum und Kolon und Polyposis coli sind ätiologisch von Bedeutung (Pissiotis et al., 1974; Morson, 1978; Knoch, 1977; Hultén, 1979; Hermanek und Hager, 1978; Fischer und Bohr,1979; Hermanek, 1982).
Grundsätzlich kann das kolorektale Karzinom in jedem Alter entstehen, doch ist es als Karzinom des Alters zu betrachten (Junghans, 1982; Öhlert, 1978). Unter 20 Jahren macht es etwa 1% der Krebssterblichkeit aus (Odone et al., 1982).
Wichtig ist die frühzeitige Diagnose. Häufige Prodromina sind Blut oder Schleim im Stuhl sowie Wechsel von Diarrhoe und Obstipation über längere Zeit. Diagnostische Hinweise sind positiver Nachweis von okkultem Blut im Stuhl oder die Bestimmung des Carcinoembryonalen Antigens (Heinrich und Benn, 1982; Gnauck, 1982; Lunde und Havig, 1982; Wright und Higgins, 1982). Durch das von Demling entwickelte Glasfiberendoskop ist außerdem der Dickdarm vollständig einsehbar geworden, sodaß Karzinome frühzeitig entdeckt (Demling, 1982) und ihre Vorstufen erfaßt und frühe Stadien entfernt werden können.

Daß die Tumorausdehnung bei den kolorektalen Karzinomen in direkter Beziehung zur Prognose des Patienten steht, ist schon seit langem bekannt (Lockhart-Mummery, 1926/27; Grinnell und Lane, 1958; Goligher, 1976; Gemsenjäger, 1981; Eisenberg et al., 1982).
Deshalb erwartet der Kliniker heutzutage vom Pathologen, daß karzinomhaltige Operationspräparate unter prognostischen Gesichtspunkten begutachtet werden (Remmele und Heine, 1981). Hierzu sind exakte Angaben zur Tumorausbreitung, dem sogenannten Staging, zum histologischen Tumortyp, dem Typing, und zum zytologisch-histologischen Differenzierungsgrad, dem Grading, erforderlich.
Zum Staging gibt es diverse Schemata, wovon die meisten auf dem von Dukes 1932 und dem von Gordon-Watson-Dukes 1929 basieren. 1978 kam ein weiters Stagingsystem hinzu, die TNM-Klassifikation des American Joint Commitee (AJC) for Cancer staging and endresults reporting.

Ergebnisse einzelner Untersuchungen sind oft nicht miteinander vergleichbar, da zum Staging Modifikationen der Dukes-Klassifikation verwendet werden (Tabelle 1-3) ohne die Unterschiede klar herauszustellen (z.B. : Beart et al., 1978; Goligher, 1976; Ranbarger et al, 1982; Rubio et al., 1977; Smith et al., 1978; Abrams, 1980). Es ist daher notwendig, sich an ein einheitliches Schema zu halten, das von Ärzten und Kliniken weltweit angewandt wird. Da zur Zeit noch verschiedene Systeme zur Klassifikation verwendet werden, haben wir in unserer Untersuchung die Ergebnisse in verschiedenen, den gebräuchlichsten, Schemata dargestellt.

In die histologischen Klassifikationen der kolorektalen Karzinome ist 1976 durch das von der WHO herausgegebene und von Morson bearbeitete Typing-System eine Einheit gebracht worden. Diese Einteilung (Abb. 12-17) ist Grundlage unserer Untersuchung.

Das Grading eines Tumors ist der am wenigsten sicher faßbare Parameter, da die Ergebnisse am wenigsten zuverlässig reproduzierbar sind. Blenkinsopp schickte 1976 in einer Studie an 22 verschiedene pathologische Institute gleiche Proben. Von den verschiedenen Beobachtern wurden als gut differenzierte Tumoren zwischen 3% und 93% eingestuft, als mäßig differenziert zwischen 8% und 82% und als schlecht differenziert 5% bis 30%. Die Schwankungen reflektieren die offensichtlich verschiedenen Kriterien des Gradings (Remmele und Heine, 1981; Broders, 1926; Dukes, 1940; Dukes 1958; Morson, 1976; AJC, 1978; Hermanek 1977). Böcking et al. entwickelten 1982 ein Grading-Schema für die Prostata, das zu 91% reproduzierbar war. Ein solches Schema für das Grading des kolorektalen Karzinoms wäre wünschenswert, da der zytologisch-histologische Differenzierungsgrad ein wichtiger Parameter ist, der Rückschlüsse auf die Prognose des Karzinoms zuläßt. Je höher ein Tumor differenziert ist, desto besser ist im statistischen Durchschnitt seine Prognose (Anderson, 1974; Odone et al., 1982; Reifferscheid, 1982). Ein vergleichbares Schema, wie es für das Prostatakarzinom besteht, haben wir für das kolorektale Karzinom zu entwickeln versucht (Tabelle 5).

Auf Grund der Prognose, die sich aus dem Staging, Typing und Grading durch den Pathologen ergibt, wird unterschiedlich therapiert (Erba

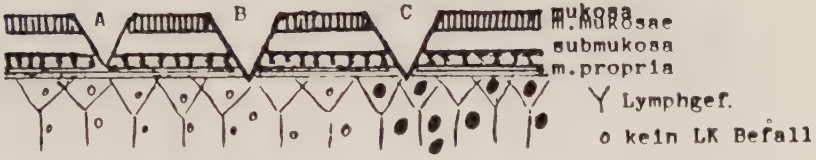
et al., 1982; Ranbarger et al., 1982; Drings, 1982; Herrmann et al., 1982). Leider zeigt sich am Steglitzer Krankengut, wie auch in anderen Studien (Kirklin et al., 1949; Astler und Coller, 1954; Dukes und Bussi, 1958; Hermanek et al., 1980; Ranbarger et al., 1982; Macarel et al., 1981; Abrams, 1980), daß die kolorektalen Tumoren zu einem großen Teil erst diagnostiziert und behandelt werden, wenn die Tumorausdehnung schon weit fortgeschritten ist. Es bleibt zu hoffen, daß Vorsorgeuntersuchungen und verbesserte Diagnostik die Prognose des kolorektalen Karzinoms verbessern helfen, damit die Angst vor der Diagnose Dickdarmkrebs schwindet und die Patienten schon mit Frühsymptomen den Arzt aufsuchen. Nur so kann eine Heilung oder zumindest eine hohe 5-Jahres-Überlebensrate erzielt werden.

Tabelle 1

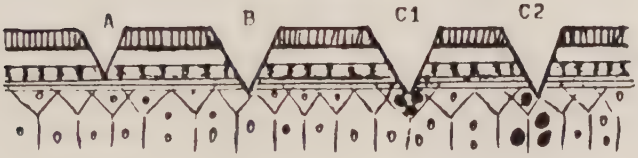
SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES S T A G I N G-SYSTEMS

VON D U K E S UND DESSEN M O D I F I K A T I O N E N

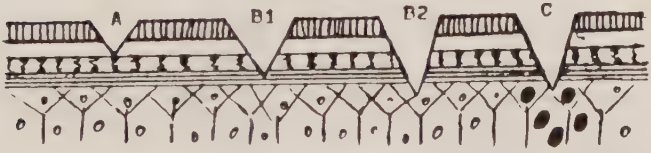
DUKES 1932



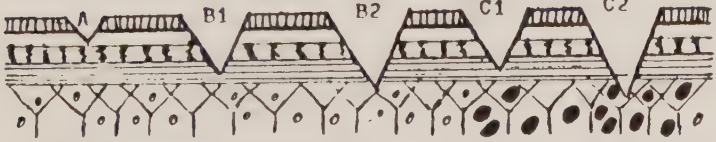
DUKES-GABRIEL 1935

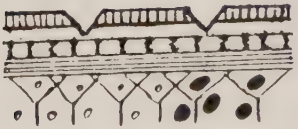


DUKES-KIRKLIN 1949



DUKES-ASTLER 1954





MORSON 1966 "EARLY CANCER"

DUKES-TURNBULL 1967

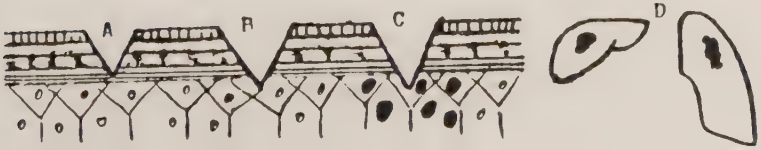
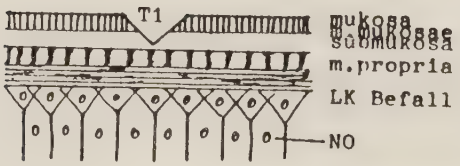


TABELLE 2

T N M S T A G I N G - S Y S T E M 1 9 7 8

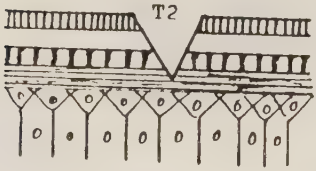
Stadium Ia (T1 NO MO)



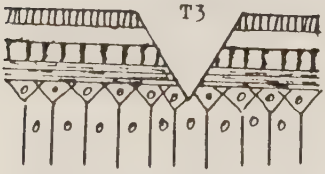
Fernmetastasen

MO

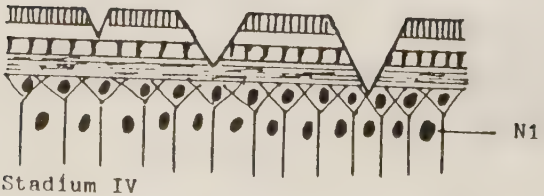
Stadium Ib (T2 NO MO)



Stadium II (T3 NO MO)



Stadium III (Jedes T, N1, MO)



Stadium IV

Juxtaregionäre LK

(Jedes T, N4, MO)

oder

(Jedes T, N)

Tabelle 3

DUKES STADIEN UND DIE ENTSPRECHENDEN TNM STADIEN

Dukes-Kirklin A = Dukes-Astler A = TNM St. Ia

Dukes A = Dukes-Gabriel A = Dukes-Turnbull A = Kirklin B1 = Astler B1 = TNM St. Ib

Dukes B = Dukes-Gabriel B = Dukes-Turnbull B = Kirklin B2 = Astler B2 = TNM St. II

Dukes C = Turnbull C = Kirklin C = Gabriel C1 + C2 = Astler C1 + C2 = TNM St. III

Turnbull D = TNM St. IV

B Methodik und Krankengut

Im operativen Untersuchungsgut des Instituts für Pathologie des Universitätsklinikum Steglitz der Freien Universität Berlin wurden von 1969 - 1979 bei 1032 Patienten 1048 kolorektale Karzinome diagnostiziert und nachuntersucht *, wobei 682 Fälle Auskunft über das Staging geben, da in 366 Fällen nur Biopsien vorlagen.
Das Typing wurde entsprechend den WHO-Kriterien (1976) durchge - führt.
Das Grading der Adenokarzinome und der muzinösen Adenokarzinome erfolgte nach einem semiquantitativen Schema (Tab. 4). Die Summe der Bewertungsziffern aus histologischem und zytologischem Differenzierungsgrad ergab den Malignitätsgrad. Die pathologisch-anatomische Tumorbeschreibung folgt der Stadienanteilung der UICC bzw. der TNM-Einteilung der UICC. Weiterhin wurde parallel die bewährte DUKES-Klassifikation (bzw. deren Modifikationen) angewendet.
(Tab.5 : TNM, Stadien I - IV; DUKES-Klassifikation).

* Die Arbeit wurde im Dezember 1982 abgeschlossen. Sie wurde in Auszügen veröffentlicht unter: Pathologisch-anatomische Einteilung kolorektaler Karzinome und Nachklassifikation von 1048 Karzinomen. In: Colo-proct. 6, 78-84 (1984).

Tabelle 4 a - c

a) Kombiniertes histologisches und zytologisches Grading des kolorektalen Karzinoms am Paraffinschnitt (LÖFFLER/BETHGE)

	Bewertungsziffer	
Anteil der drüsigen Strukturen 75 - 100 %	0	
	0	geringe zelluläre (Kern-)Anaplasie
Anteil der drüsigen Strukturen 50 - 75 %	1	
	1	mäßige zelluläre (Kern-)Anaplasie
Anteil der drüsigen Strukturen 25 - 50 %	2	
	2	starke zelluläre (Kern-)Anaplasie
Anteil der drüsigen Strukturen 0 - 25 %		

b)

Summe der Bewertungsziffern	Malignitätsgrad
0 - 1	I
2 - 3	II
4 - 5	III

c) Kriterien für die zelluläre (Kern-)Anaplasie

- Zellgrößenvariablität (uniform/pleomorph)
- Menge des Zytoplasmas (dunkel/hell)
- Anordnung der Zellkerne (basisständig/nicht basisständig)
- Kern-Plasma-Relation
- Kernpolymorphie (Riesenkerne)
- Nukleolengröße
- Nukleolenvariabilität
- Anzahl der Mitosen

Tabelle 5 a - d

a) Stadiengruppierung

Stadium Ia	T1	N0	M0
Stadium Ib	T2	N0	M0
Stadium II	T3,T4	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1	M0
Stadium IV	Jedes T	N4	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

b) Kurzfassung

Rektum = Kolon

T1/pT1	Nur Mucosa oder Submucosa
T2/pT2	Muscularis oder Serosa
T3a/pT3a	Ausdehnung auf angrenzende Strukturen/ ohne Fistelbildung
T3b/pT3b	mit Fistelbildung
T4/pT4	Ausdehnung über angrenzende Strukturen hinaus
N1	Regionäre Lymphknoten
N4	Juxtaregionäre Lymphknoten

c) Nach TURNBULL et al. modifizierte DUKES-Klassifikation

A = Tiefenausdehnung beschränkt auf die Darmwand

B = Penetration der Darmwand mit Übergreifen des Tumors auf das perirektale Fettgewebe

C = Lymphknotenmetastasen ohne Rücksicht auf den Grad der Tiefenausbreitung

D = Tumormetastasen in Leber, Lunge, Skelett, peritoneale Aussaat; Invasion angrenzender Organe

d) Angewandte, modifizierte DUKES-Klassifikation

A = Tumor ist auf Mucosa und Submucosa beschränkt

B1 = Tumor infiltriert die Muscularis propria

B2 = Tumor durchbricht die Muscularis propria und infiltriert die Umgebung

C1 = Metastasen in wandnahe regionäre Lymphknoten (Tumorabstand < 3 cm)

C2 = Metastasen in entfernten Lymphknoten (Tumorabstand > 3 cm)

D = Fernmetastasen

C Ergebnisse

Das kolorektale Karzinom wurde bei Frauen (F) häufiger beobachtet als bei Männern (M): bei 1032 Patienten mit 1048 kolorektalen Karzinomen waren 590 Frauen und 442 Männer. Dies entspricht einem Prozentverhältnis von 57,2 % F zu 42,8 % M. Grundsätzlich können abgesehen von Kindern und Jugendlichen alle Altersklassen am kolorektalen Karzinom erkranken. Der Altersgipfel liegt zwischen 65 und 75 Jahren. Der jüngste Patient war ein 23 Jahre alter Mann, der älteste Patient eine 92-jährige Frau.

Bestimmt man die Erkrankungshäufigkeit von Männern und Frauen getrennt (Abb. 1) so sieht man, daß das kolorektale Karzinom bei Frauen etwas früher (ab 55) als bei Männern (ab 60) stark zunimmt. Bei den muzinösen Adenokarzinomen ist bei den Männern ein steilerer Anstieg zu sehen, aber auch hier tritt das Karzinom bei Frauen früher gehäuft auf (Abb.1a).

Abb. 1

Altersverteilung der kolorektalen Karzinome

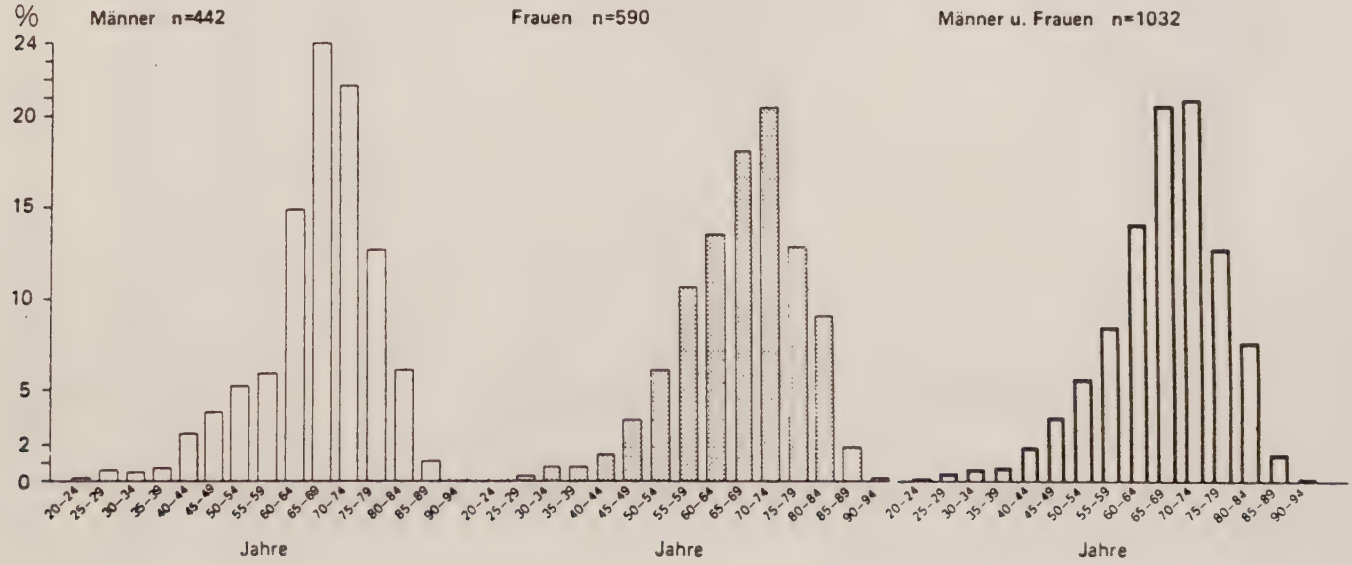
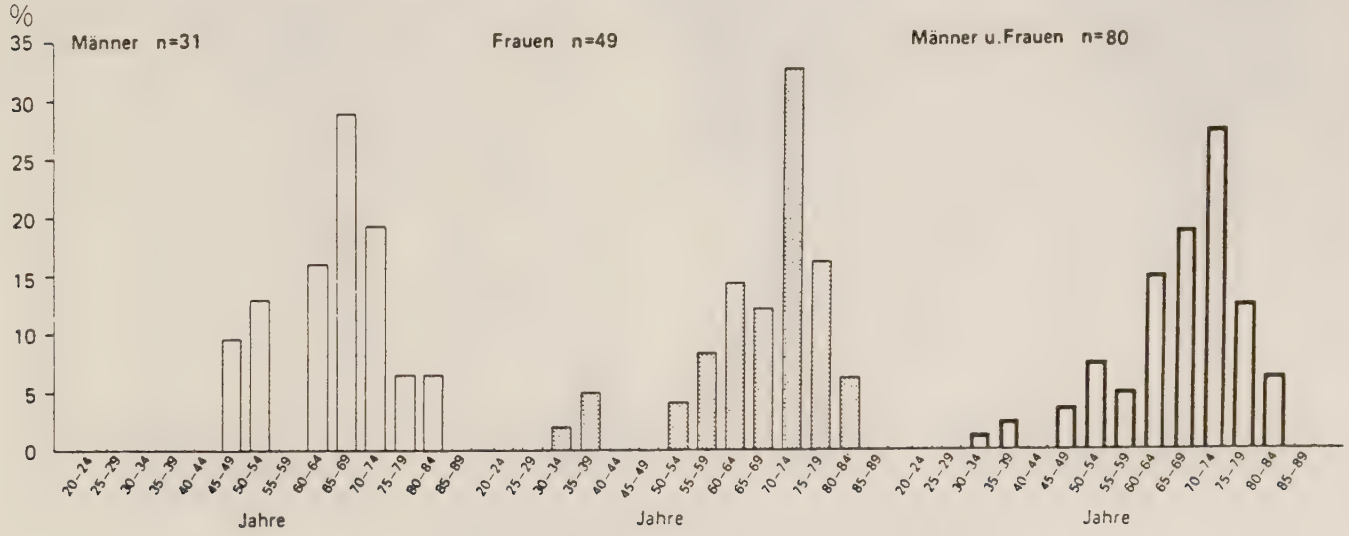


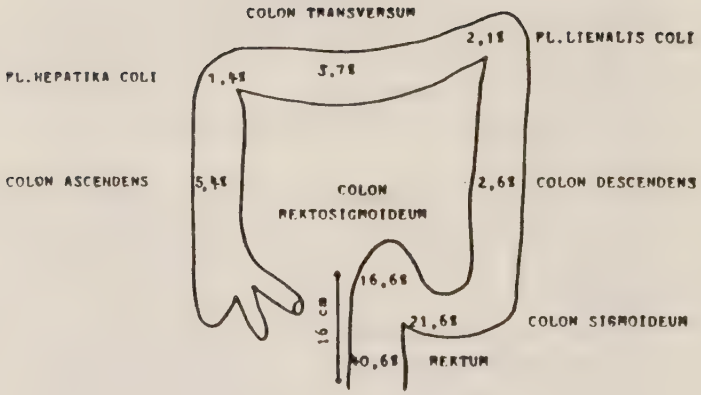
Abb. 1a

Altersverteilung der kolorektalen mucinösen Adenokarzinome



Lokalisation

40,6 % aller Karzinome sind im Rektum lokalisiert. 21,6 % finden sich im Colon sigmoideum und 16,6 % im Colon rectosigmoideum. Es folgen dann nach der Häufigkeit das Coecum mit 6 %, das Colon ascendens mit 5,4 %, das Colon transversum mit 3,7 %, das Colon descendens mit 2,6 %, die Flexura lienalis coli mit 2,1 % und die Flexura hepatica coli mit 1,4 % (Abb. 2). Bei unseren Untersuchungen fanden wir in 1,5 % Doppelkarzinome im Dickdarm.
Werden das Kolonkarzinom und das Rektumkarzinom gesondert betrachet, so überwiegt das Rektumkarzinom mit 46,1 % bei dem Mann gegenüber 36,3 % bei der Frau (Abb. 2a).
Beim Rektosigmoid ist die Verteilung ungefähr gleich, M = 15,1 %, F = 17,8 %.
Beim Kolonkarzinom herrscht das weibliche Geschlecht vor mit 45,9 % gegenüber 38,8 % beim Mann. Das Übergewicht der Frauen beim Kolonkarzinom gilt insbesondere für das rechtsseitige Kolon:
Coecum: F = 8,3 %, M = 2,9 %; Colon ascendes: F = 6 %, M = 4,7 %
Betrachtet man die Verteilung der Rektumkarzinome auf das obere, mittlere und untere Rektumdrittel so ergibt sich folgendes Bild:
41 % (unteres Rektumdrittel, 4 - 8 cm Höhe), 33,4 % mittleres Rektumdrittel, (8 - 12 cm Höhe) und 25,6 % oberes Rektumdrittel (12 - 16 cm Höhe, Abb. 3).



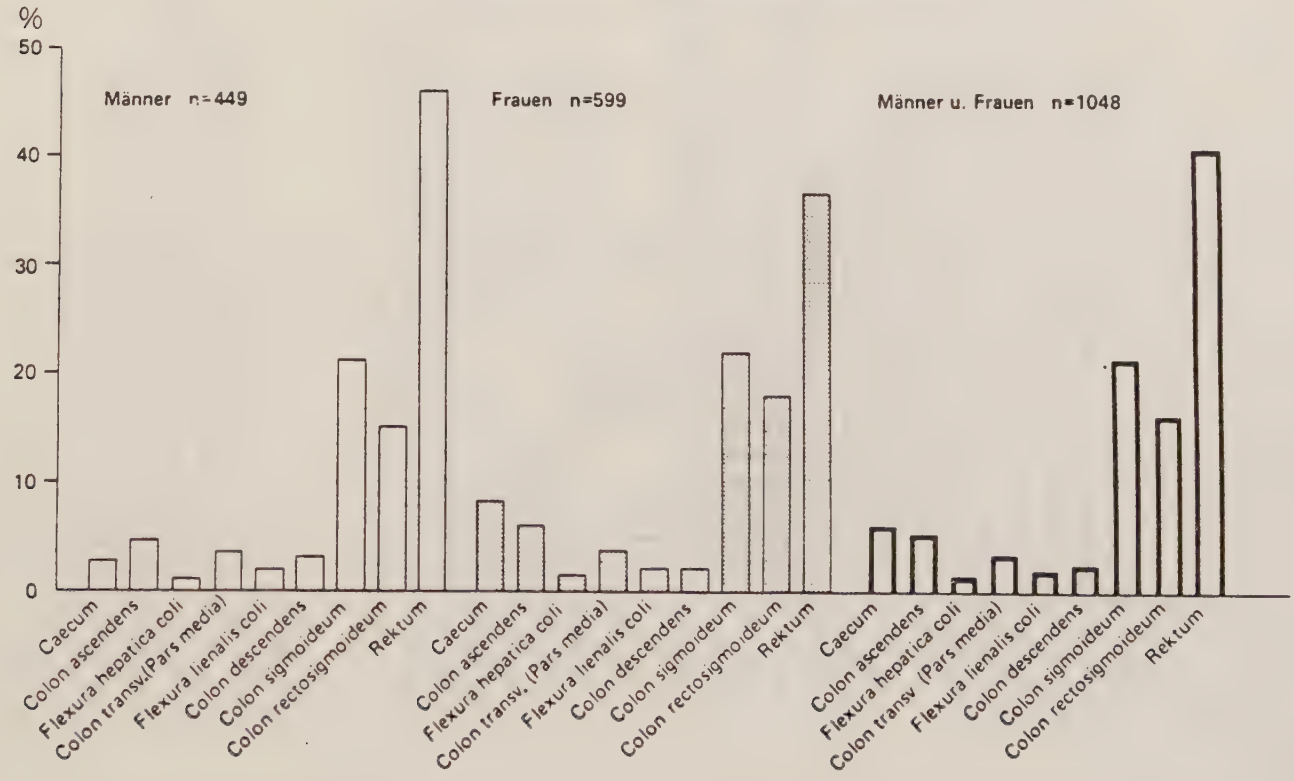
LOKALISATION VON 1048 KOLOREKTALEN

KARZINOMEN

Abb.2

Abb. 2a

Lokalisation der kolorektalen Karzinome



Lokalisation der Rektumkarzinome

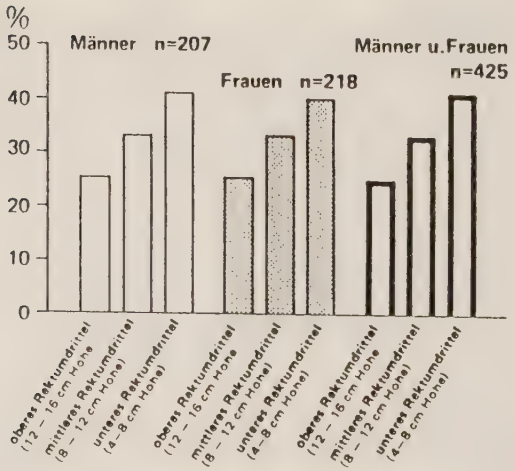


Abb. 3

Typing

Die WHO unterscheidet bei den kolorektalen Karzinomen sieben verschiedene histologische Typen: das Adenokarzinom (Abb.12/13) das muzinöse Adenokarzinom (Abb.14), das Siegelringzellkarzinom (Abb. 15), das Plattenepithelkarzinom (Abb.16), das adenosquamöse Karzinom, das undifferenzierte (Abb.17) und das unklassifizierte Karzinom.

Adenokarzinome bestehen aus Drüsenepithelien, welche tubuläre, azinöse oder papilläre Strukturen enthalten können.Die meisten kolorektalen Adenokarzinome haben eine uniforme Struktur und enthalten schleimiges Sekret. Verstreut liegende Paneth-Zellen und Zellen mit argentaffinen Granula sind nicht ungewöhnlich, allerdings aber auch nicht häufig.
Die Adenokarzinome machen bei unserer Untersuchung 88,5 % aller Karzinome aus (Abb.4).

Daneben finden sich auch noch in größerer Häufigkeit muzinöse Adenokarzinome (Synonyma sind: mukoides Karzinom, Kolloidkarzinom, Gallertkarzinom).
Nach der WHO werden diejenigen Adenokarzinome zu den muzinösen Adenokarzinomen gerechnet, welche wesentliche Mengen an Schleim enthalten, der gewöhnlich schon makroskopisch sichtbar ist.
Bei dieser Definition bleibt viel Raum für die subjektive Bewertung, weshalb wir bei unseren Untersuchungen in den Präparaten mindestens 50 % des Volumens an muzinöser Substanz forderten.
Das muzinöse Adenokarzinom ist durch seine überreiche extrazelluläre Verschleimung gekennzeichnet (Abb.14). Allerdings kann auch eine geringe intrazelluläre Verschleimung vorkommen. Wir fanden 7,7 % muzinöse Adenokarzinome (Abb.4), wobei die Frauen mit 8,3 % gegenüber Männern mit 6,9 % gering häufiger betroffen sind.

Korreliert man das muzinöse Adenokarzinom mit der Lokalisation, so werden 25,9 % im Rektum (M = 32,6 %; F = 11 %), 21 % im Coecum (M = 6,5 %; F = 30 %), 17,3 % im Colon ascendens (M = 16,1 %; F = 18 %) und nur 14,8% im Colon sigmoideum (M = 9,7 %, F = 18 %) gefunden (Abb.5/5a). Hier zeigt sich besonders deutlich ein Überwiegen der Frauen beim rechtsseitigen muzinösen Adenokarzinom.

Undifferenzierte Karzinome sind als Geschwülste definiert, die keinerlei Drüsenbildung und keine Verschleimung aufweisen. Sie können ein relativ uniformes Zellbild zeigen oder aber pleomorph sein. 2,9 % undifferenzierte Karzinome konnten wir ermitteln.

Die vierte Gruppe bilden die Siegelringzellkarzinome (Abb.15) (Synonym mukozelluläres Karzinom). Hierbei handelt es sich um einen Tumor, welcher aus einer wesentlichen Anzahl isolierter Zellen besteht, die mit Schleim ausgefüllt sind und einen randständigen Zellkern besitzen. Das Siegelringzellkarzinom ist also durch eine übereiche intrazelluläre Verschleimung gekennzeichnet. Es traten in 0,8% Siegelringzellkarzinome auf.

Eine weitere Gruppe bildet das Plattenepithelkarzinom (Abb.16). Hierbei handelt es sich um einen sehr seltenen Tumor, der ausschließlich Plattenepithel enthält. Interzellularbrücken und Keratin müssen vorhanden sein. Wir fanden nur ein Plattenepithelkarzinom (0,1).

Das adenosquamöse Karzinom enthält sowohl drüsige Strukturen als auch Plattenepithel. Bei den 1048 untersuchten Fällen trat kein adenosquamöses Karzinom auf.
In der Gruppe der unklassifizierten Karzinome werden diejenigen Tumoren eingereiht, welche in keine der oben genannten Kategorien passen. Auch hiervon trat kein Fall auf.

Typing der kolorektalen Karzinome

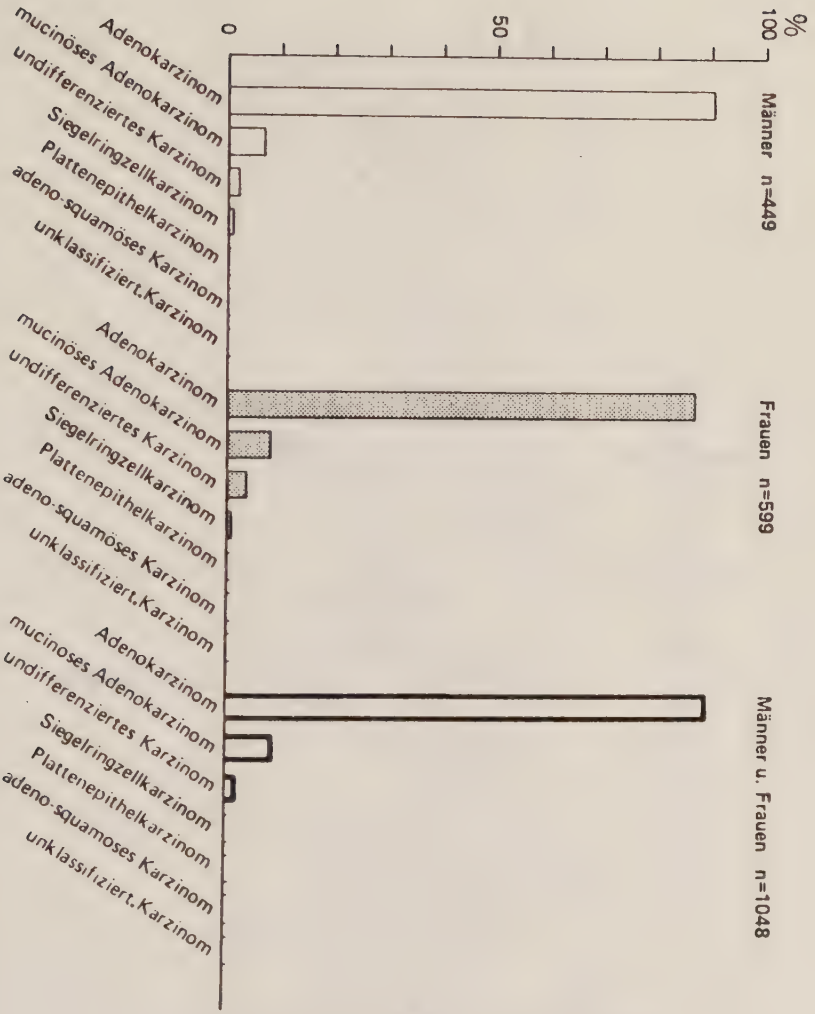
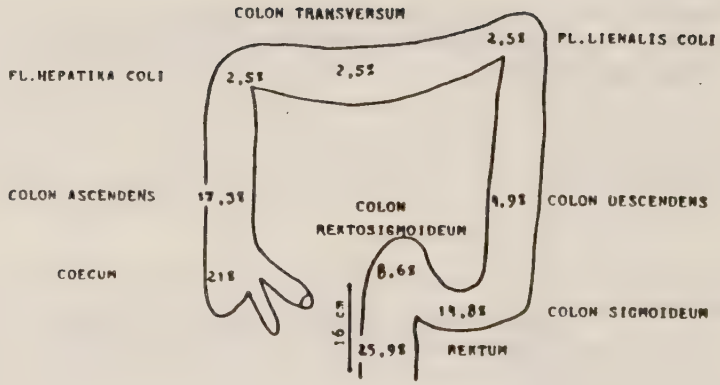


Abb. 4



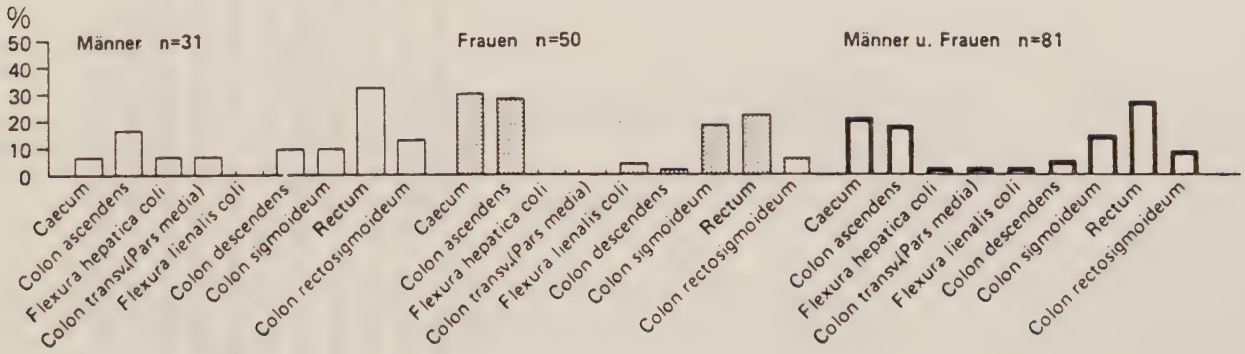
LOKALISATION VON 81 KOLOREKTALEN

MUZINÖSEN ADENOKARZINOMEN

Abb.5

Abb. 5a

Lokalisation mucinöser Adenokarzinome



Grading

Das Grading der Adenokarzinome (Abb.6) und der muzinösen Adenokarzinome erfolgte nach den Bewertungskriterien in Tab.5.
Hiernach waren 4,9 % gut differenziert (Abb.18), 82,9 % mäßig differenziert (Abb.19) und 12,2 % schlecht differenziert (Abb.20) (Abb.6a). Das Grading der muzinösen Adenokarzinome allein betrachtet ergab 9,9 % gut differenzierte, 82,7 % mäßig differenzierte und 7,4 % schlecht differenzierte Karzinome (Abb.6a).
Bei Korrelation des Gradings mit der Lokalisation der Karzinome ergaben sich für die Flexura hepatica coli 14 % gut differenzierte und für die Flexura lienalis coli 27,5 % schlechtdifferenzierte Karzinome. Bei den anderen Lokalisationen hielten sich gut und schlecht differenziert ungefähr die Waage (Abb.7).

Grading der kolorektalen Adenokarzinome
und mucinösen Adenokarzinome

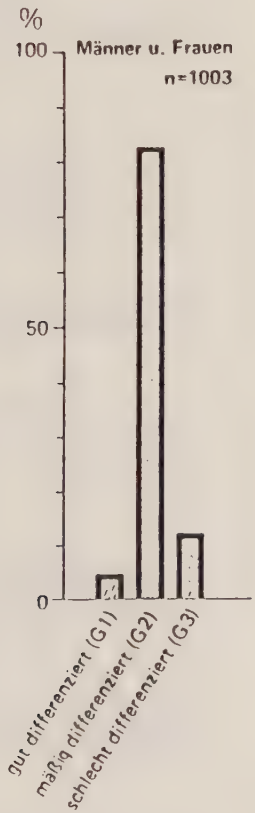


Abb. 6

Grading der kolorektalen,
mucinösen Adenokarzinome

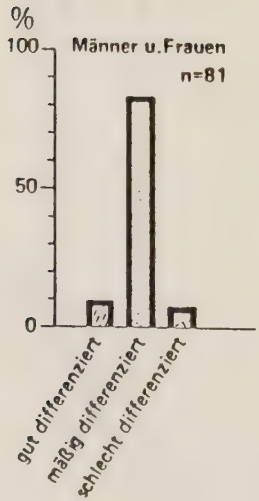
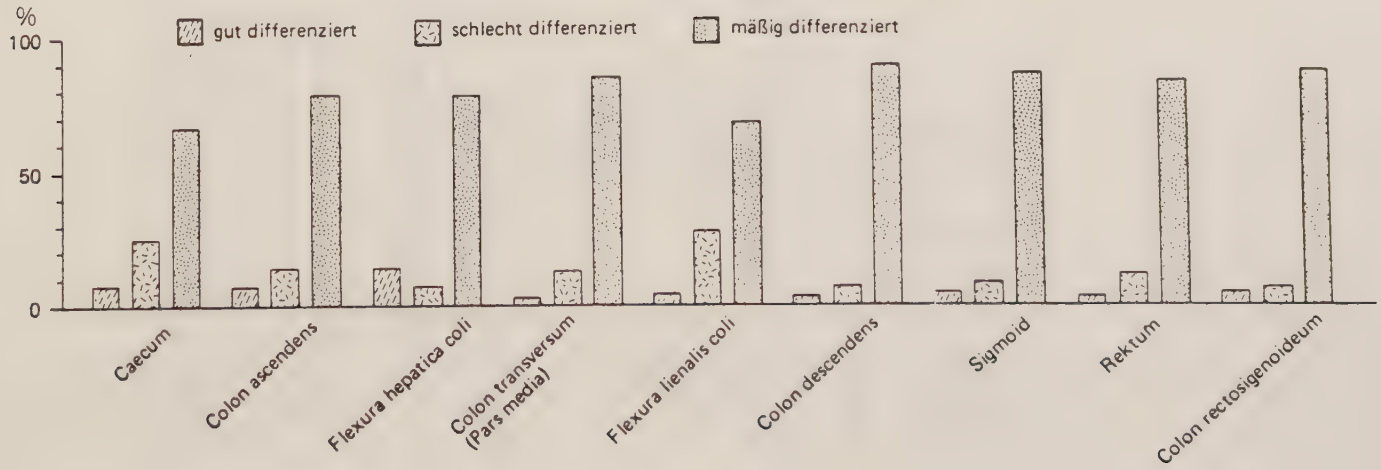


Abb. 6a

Abb. 7

Lokalisationen der kolorektalen Karzinome und deren Grading

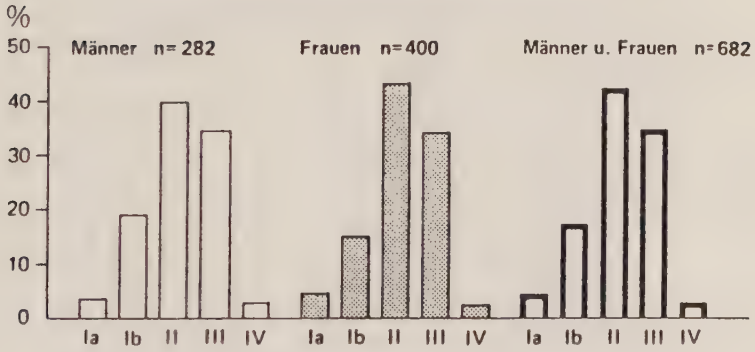


Staging

Die pathologisch-anatomische Tumorbeschreibung nach der Stadieneinteilung der UICC (Tab.2) von 682 Fällen ergab folgende Verteilung: Stadium Ia (T1NOMO) = 4,1 %, Ib (T2NOMO) = 16,8 %, II (T3/T4NOMO) = 42,1%, Stadium III (Jedes T,N1,MO) = 34,4 % und Stadium IV (jedes T, jedes NM1) = 2,6 % (Abb.8, Tab.6). Bezogen auf das Staging nach DUKES-TURNBULL ergab sich für das Stadium A = 20,9 %, B = 42,1 %, C = 34,4 % und D = 2,5 % (Abb.9).

In der modifizierten DUKES- Klassifikation verteilen sich die kolorektalen Karzinome auf folgende Stadien: A = 4,1 %, B1 = 16,8 %, B2 = 42,1 %, C1 = 33,1 %, C2 = 1,3 % und D = 2,6 % (Abb. 10).

Staging der kolorektalen Karzinome



Stadiengruppierung nach AIC der UICC

Stadium Ia	T_1	NO	MO
Stadium Ib	T_2	NO	MO
Stadium II	T_3 T_4	NO	MO
Stadium III	jedes T	N_1	MO
Stadium IV	jedes T	jedes N	M_1

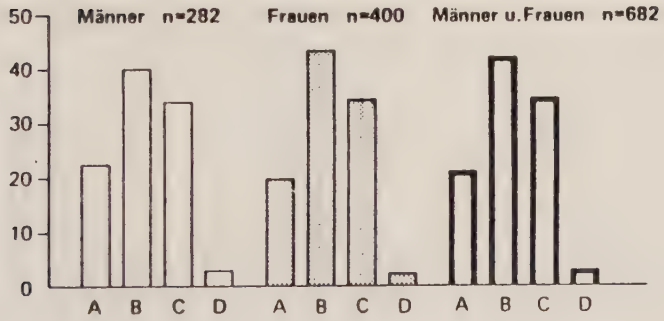
Abb. 8

Tabelle 6

Stadiengruppierung nach der AJC und Unterteilung der kolorektalen Karzinome

AJC Stadium	Unterteilte Stadien	282 Fälle Männer	400 Fälle Frauen	682 Fälle gesamt
Stadium Ia n = 28	T1 N0 M0	10	18	28
Stadium Ib n = 115	T2 N0 M0	54	61	115
Stadium II n = 287	T3 N0 M0	113	171	284
	T4 N0 M0	-	3	3
Stadium III n = 235	T1 N1 M0	1	-	1
	T2 N1 M0	14	16	30
	T3 N1 M0	82	119	201
	T4 N1 M0	-	3	3
Stadium IV n = 17	T1 N0 M1	1	-	1
	T2 N0 M1	-	-	-
	T3 N0 M1	2	3	5
	T4 N0 M1	1	-	1
	T1 N1 M1	-	-	-
	T2 N1 M1	-	-	-
	T3 N1 M1	3	5	8
	T4 N1 M1	1	1	2

Staging der kolorektalen Karzinome

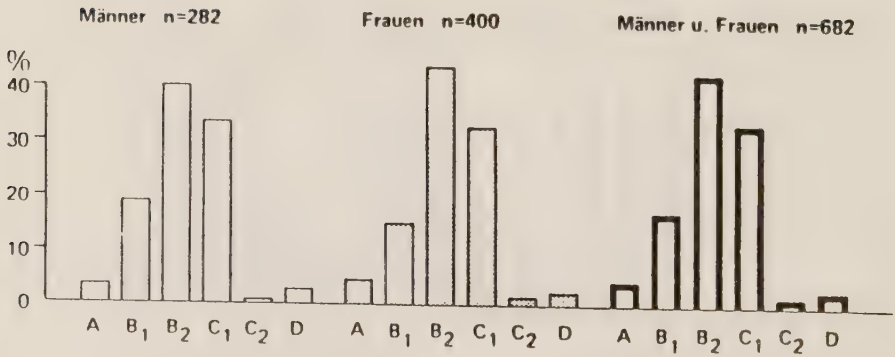


nach Dukes-Turnbull

A = Tumorausdehnung bis i.d. M. propria
B = Tumorausdehnung jenseits der M.propria
C = LK–Metastasen
D = Fernmetastasen

Abb. 9

Staging der kolorektalen Karzinome



Mod. Dukes
A = Tumorenausbreitung bis in die Submucosa
B_1 = Tumorenausbreitung bis in die M. propria
B_2 = Tumorausbreitung jenseits der M. propria
C_1 = Lk-Metastasen (Tu-Abstand <3 cm)
C_2 = Lk-Metastasen (Tu-Abstand >3 cm)
D = Fernmetastasen

Abb. 10

Neoplastische epitheliale Polypen

Die Adenome der Dickdarmschleimhaut sind deswegen von besonderer Bedeutung, weil auf ihrem Boden Karzinome entstehen können und die neoplastischen Drüsenformationen die M. mucosae durchbrechen und in die Lymphgefäße der Submukosa einbrechen können.
Die WHO bezeichnet die neoplastischen Polypen als Adenome und unterteilt diese in tubuläre, tubulovillöse und villöse Adenome.
In dieser retrospektiven Studie ermittelten wir bei den 1032 Patienten mit kolorektalem Karzinom zusätzlich 134 Adenome, die sich wie folgt aufteilen: 22,4 % tubuläre Adenome, 64,2 % tubulovillöse Adenome und 13,4 % villöse Adenome. Hiervon waren 53 Adenome entartet, das heißt zu einem infiltrierenden Karzinom geworden. Dies entspricht einer Malignitätsrate von 39,6 % (Abb. 11).

Neoplastische Polypen bei
1.048 kolorektalen Karzinomen

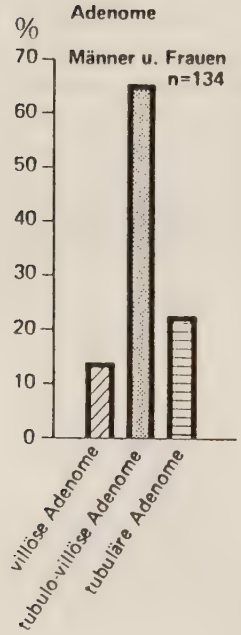


Abb. 11

D Diskussion

In dieser Studie überwiegen die Männer beim Rektumkarzinom (M 46,1 %, F 36,3 %). Eine neue Arbeit über die Verteilung der kolorektalen Karzinome des Heidelberger Patientenguts mit 2047 Rektumkarzinomen ergibt ebenfalls ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts (M 60,5 %, F 39,5 %) (Junghans 1982). Bereits 1940 ermittelte Dukes das vermehrte Vorkommen des Rektumkarzinoms beim Mann.
Für das Kolonkarzinom liegen die Verhältnisse bei unserer Untersuchung umgekehrt wie beim Rektumkarzinom. Die Frauen überwiegen hier mit einem Anteil von 45,9 % gegenüber 38,8 % beim Mann.
(Die Lokalisation Colon rectosigmoideum (M = 15,1 %, F = 17,8 %) wurde weder dem Rektum noch dem Kolon zugeordnet).
Die Betrachtung der Prozentdifferenz beider Geschlechter für das Kolon- bzw. Rektumkarzinom, ist der Vorsprung des Mannes beim Rektumkarzinom deutlicher, als der der Frau beim Kolonkarzinom.
In der bereits erwähnten Arbeit über das Heidelberger Patienten-Kollektiv, ergibt sich bei 1351 Kolonkarzinomen keine Geschlechtsspezifität (Junghans 1982).
Auffallend ist, daß der Häufigkeitsanstieg des kolorektalen Karzinoms bei der Frau früher und flacher verläuft als der des Mannes. Bei Betrachtung der Geschlechtsverteilung des rechtsseitigen Kolonkarzinoms haben die Frauen annähernd 3 mal mehr Coecumkarzinome und deutlich mehr Karzinome im Colon ascendens als die Männer. Ob dies auch mit unterschiedlichen Eßgewohnheiten und Lebensgewohnheiten, die zur Erklärung der Zunahme der kolorektalen Karzinome allgemein herangezogen werden, erklärt werden kann, bleibt zweifelhaft (Kurtz et al. 1980).

Im Gegensatz zu anderen Organen ist die Multizentrizität beim Kolonkarzinom nicht selten. Nach Morson (1978) sollen 4 % aller Patienten mit Kolonkarzinom mehrere gleichzeitig zur Entstehung ge-

kommene Tumoren aufweisen. Wir konnten 1,6 % Doppelkarzinome im Dickdarm ermitteln. Im Rektum fand Dukes 1940 2,9 % Mehrfachkarzinome. Dies weist auf die Notwendigkeit einer kompletten Durchsicht des Dickdarms zum Tumorausschluß hin.

Der histologischen Klassifikation der kolorektalen Karzinome nach einheitlichen Kriterien (WHO) kommt neben der Wichtigkeit für die klinische Forschung große Bedeutung für die Prognose des Patienten zu (Noltenius 1982). Neben dem überwiegenden Adenokarzinom, dessen Prognose nur im Zusammenhang mit dem Grading verläßlich beurteilbar ist, haben schleimbildende Adenokarzinome eine schlechte Prognose (Wolfermann et al. 1957, Berg und Godwin 1974). Da die Schleimbildung diesen prognostischen Wert hat, sollte sie stets in der histologischen Diagnose erwähnt werden (Remmele, Heine 1981), auch wenn kein muzinöses Adenokarzinom (Schleimbildung über 50 %) vorliegt. Nach diesen strengen Maßstäben für die Diagnose des muzinösen Adenokarzinoms konnte hier eine beträchtliche Zahl (8,3 %) gefunden werden. Die Angaben über die Häufigkeit dieses Karzinomtyps schwanken zwischen 10 - 20 % (Hermanek 1977, Wolfermann et al. 1957).

Eine extrem schlechte Prognose hat das Siegelringzellkarzinom (Wolfermann et al. 1957, Shousa 1982) - 5-Jahres-Überlebensraten von unter 5 % werden berichtet - ebenso Plattenepithelkarzinome und das undifferenzierte Karzinom (Öhlert 1978).

Erwähnenswert scheint noch die Lokalisation des muzinösen Adenokarzinoms. 6 % aller kolorektalen Karzinome sind im Coecum lokalisiert, aber 30 % aller muzinösen Adenokarzinome der Frau. Auch im Colon ascendes ist das muzinöse Adenokarzinom mit 17, 3 % (M + F) deutlich überrepräsentiert.

Ein weiterer wichtiger Parameter, der Rückschlüsse auf die Prognose des entsprechenden Tumors zuläßt, ist der Differenzierungsgrad des

Karzinoms. Das von Broders 1925 aufgestellte Grading - System war nicht annehmbar, da sich dieses Schema auf zytologischen Kriterien aufbaut,nämlich auf dem Verhältnis von differenzierten, zu undifferenzierten Zellen eines Karzinoms. Das von Dukes 1937 angefertigte System berücksichtigt darüber hinaus auch die Zellanordnung, ist also ein histologisches Kriterium. Auch die WHO-Klassifikation von Morson (1976) stützt sich sowohl auf zytologische, als auch auf histologische Kriterien, ohne daß diese im Einzelnen definiert werden. Danach werden die Adenokarzinome in drei Untergruppen eingeteilt, nämlich in gut, mäßig und schlecht differenzierte Adenokarzinome. Diese Differenzierungsgrade entsprechen weitgehend der Unterteilung von Dukes (1937), wie sie seit vielen Jahren im St. Mark's Hospital in London vorgenommen wurde. Die WHO-Klassifikation bringt lediglich eine geringe Änderung. So sollen in einem Karzinom mit unterschiedlichen Differenzierungsanteilen die einzelnen Komponenten im Befund ausdrücklich erwähnt werden. Beispiel: "teils gut, teils mäßig differenziertes Adenokarzinom". Diese herkömmlichen Grading-Verfahren sind ohne Zweifel stark subjektiv und schlecht reproduzierbar. So fand z.B. Blenkinsopp (1981), der 2046 Operationspräparate an 22 verschiedene Institute für Pathologie schickte, erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Instituten bei der Bestimmung des Differenzierungsgrades.Da außerdem der Differenzierungsgrad innerhalb des gleichen Tumors stark variieren kann, ergibt sich eine weitere Möglichkeit der unterschiedlichen Bewertung. Hermanek (1977) hat bei seinen Untersuchungen die Einteilung nach den malignesten Arealen vorgenommen. Nach Remmele und Heine (1981)sollte das Grading weniger starr erfolgen und sich auf den zytologischen und histologischen Gesamteindruck stützen, der sich aus der mikroskopischen Beurteilung mehrerer Präparate eines bestimmten Tumors ergibt.

Da die Differenzierungsgrade nach der WHO mehr intuitiv bestimmt werden, versuchten wir bei unseren Untersuchungen durch eine semiquantitative Beurteilung eine bessere Reproduzierbarkeit des Tumorgradings zu erzielen. Dazu verwendeten wir Bewertungsziffern, wie

sie in ähnlicher Weise auch bei der Klassifikation des Prostatakarzinoms angewendet werden (Böcking et al. 1982). Die Summe der Bewertungsziffern aus dem histologischen und zytologischen Differenzierungsgrad ergibt den Malignitätsgrad.

Inwieweit die Ermittlung des Gradings mit der 5-Jahres-Überlebenszeit einhergeht wird eine bereits begonnene retrospektive Studie mit demselben Krankengut erweisen.

Unserer Auffassung nach bietet das TNM-Staging und dessen Modifikation eine genauere Mitteilung über die Ausdehnung des Karzinoms als die Einteilung nach Dukes. Bei der Dukes-Einteilung bleiben prognostisch unterschiedliche Ausbreitungsformen unberücksichtigt. Von beiden Einteilungen ausgelassen werden mehrere prognostisch wichtige Parameter, wie die Lymph- und Blutgefäßinfiltration, ferner die Invasion des Perineuriums (Hermanek et al., 1982). Auch die Stärke der Stromareaktion scheint eine Bedeutung zu haben. Hermanek et al.(1980) wiesen in einer umfangreichen Studie von 1439 Fällen von kolorektalen Karzinomen auf prognostische Bedeutung des Residualtumors hin (d.h. keine Totalexcision des Tumors). Sie führten neben den bekannten Staging-Parametern den sogenannten R-Faktor hinzu und teilte die Patienten in 5 prognostisch unterschiedliche Gruppen ein. Für diese 5 Gruppen ermittelten Hermanek et al (1980) statistisch signifikante ($p < 0,01$) unterschiedliche, alterskorrigierte 5-Jahres-Überlebensstadien.

Hier deutet sich ein Ansatz für die Erweiterung des heute gebräuchlichen Stagingsystems für die kolorektalen Karzinome an.

E Zusammenfassung

Bei 1048 kolorektalen Karzinomen in 682 Resektaten und 366 Probeexzisionen wurde retrospektiv der histologische Karzinomtyp (Typing WHO), nach einem festgelegtem Schema der zytologische und histologische Differenzierungsgrad (Grading) und die Tumorausbreitung (Staging nach Dukes sowie TNM) neu bestimmt.

Es ergab sich folgende Geschlechtsverteilung: 42,8 % Männer (M), 57,2 % Frauen (F). Doppelkarzinome traten in 1,6 % der Fälle auf. Der jüngste Patient war 23, der älteste 92 Jahre alt. Das Erkrankungsmaximum liegt bei M bei 65 - 69 J bzw. 70 - 74 J. bei F. Der Erkrankungshäufigkeitsanstieg erfolgt bei M später und steiler verglichen mit dem der F.

Die Lokalisation (M + F) der Karzinome verteilt sich wie folgt: 40,6 % Rektum, 21,6 % Colon sigmoideum, 16,6 % Colon rectosigmoideum, 6 % Coecum, 5,4 % Colon ascendens, 3,7 % Colon transversum, 2,6 % Colon descendens, 2,1 % Flexura lienalis coli, 1,4 % Flexura hepatica coli.

Das Rektumkarzinom überwiegt bei den Männern (M = 46,1 %, F = 36,1 %). Beim Kolonkarzinom führen die Frauen (M = 38,8 %, F = 45,9 %), insbesondere beim rechtsseitigen Kolonkarzinom (Coecum: M = 2,9 %, F = 8,3 %; Colon ascendens: M = 4,7 %, F = 6,0 %).

Die kolorektalen Karzinome sind zu 85,5 % Adenokarzinome, 7,7 % muzinöse Adenokarzinome, 2,9 % undifferenzierte Karzinome und zu 0,1 % Plattenepithelkarzinome.

Gut differenziert sind 4,9 %, mäßig differenziert 82,9 % und schlecht differenziert 12,8 % der kolorektalen Adeno- und muzinösen Adenokarzinome. 27,5 % schlecht differenzierte Karzinome werden an der Flexura lienalis coli und 14 % gut differenzierte an der Flexura hepatica coli gefunden.

Die kolorektalen Karzinome verteilen sich auf folgende Staging-Stadien: Ia = 4,1 %, Ib = 16,8 %, II = 42,1 %, III = 34,4 % und IV = 2,6 % bzw. nach DUKES-TURNBULL: A = 20,9 %, B = 42,1 %,

C = 34,4 % und D = 2,6 %.

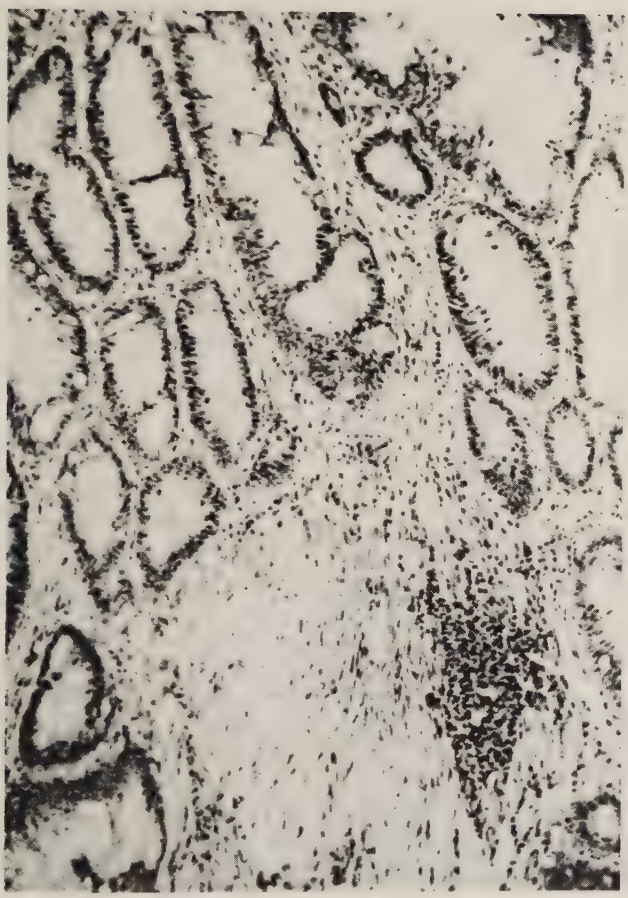


Abb.12

Gut differenziertes Adenokarzinom im Rektum, 60 jährige Frau (E.- Nr.: 4457/76, HE, 185 X).

Abb.12a

Gut differenziertes Adenokarzinom im Colon ascendens, 60 jähriger Mann (E.- Nr.: 3645/77, HE, 185 X).

Abb.13

Mäßig differenziertes Adenokarzinom im Sigma, 66 jähriger Mann
(E.- Nr.: 9967/75, HE, 75 X).

Abb.14

Muzinöses Adenokarzinom im Colon ascendens, 75 jähriger Mann
(E.- Nr.: 10314/77, HE, 18 X).

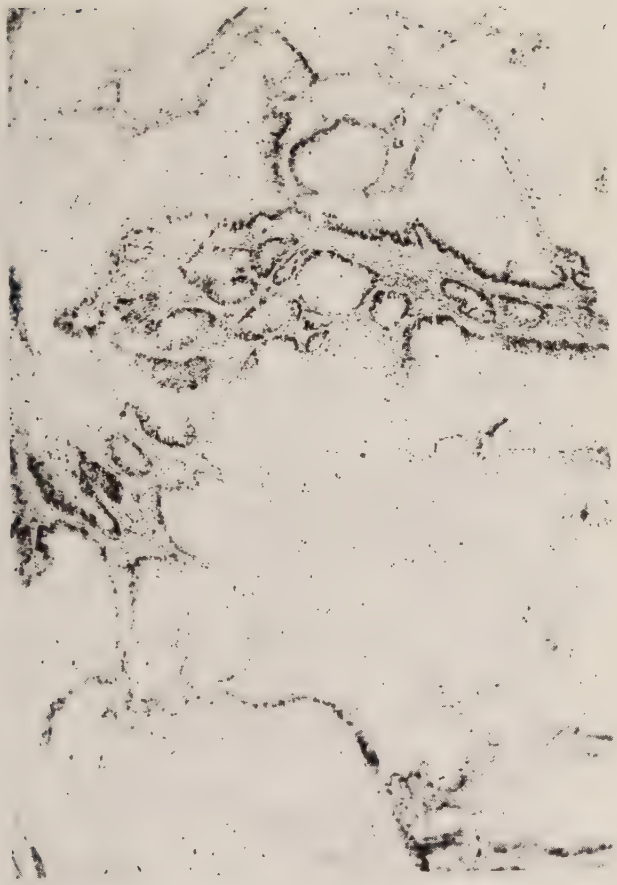


Abb.14a

Muzinöses Adenokarzinom im Colon ascendens, 75 jähriger Mann
(E.- Nr.: 10314/77, HE, 75 X).

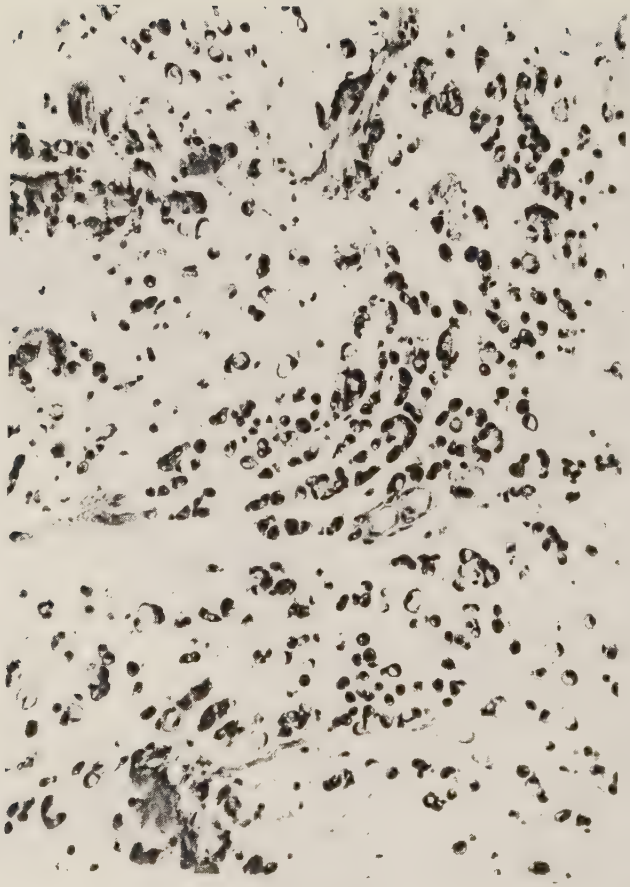


Abb.15

Siegelringzellkarzinom im Sigma, 51 jährige Frau
(E.- Nr.: 5874/79, HE, 185 X).

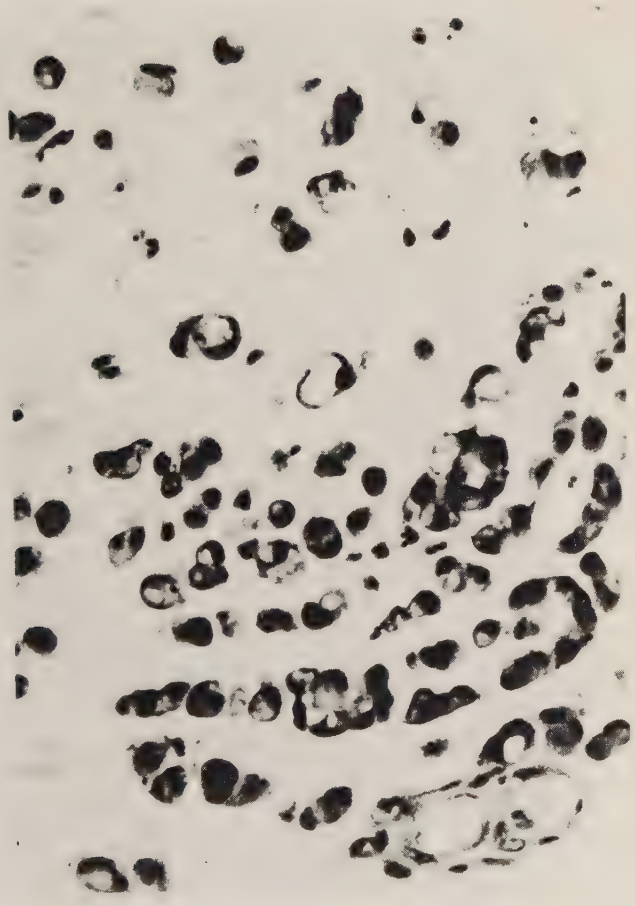


Abb.15a

Siegelringzellkarzinom im Sigma, 51 jährige Frau
(E.- Nr.: 5874/79, HE, 470 X).

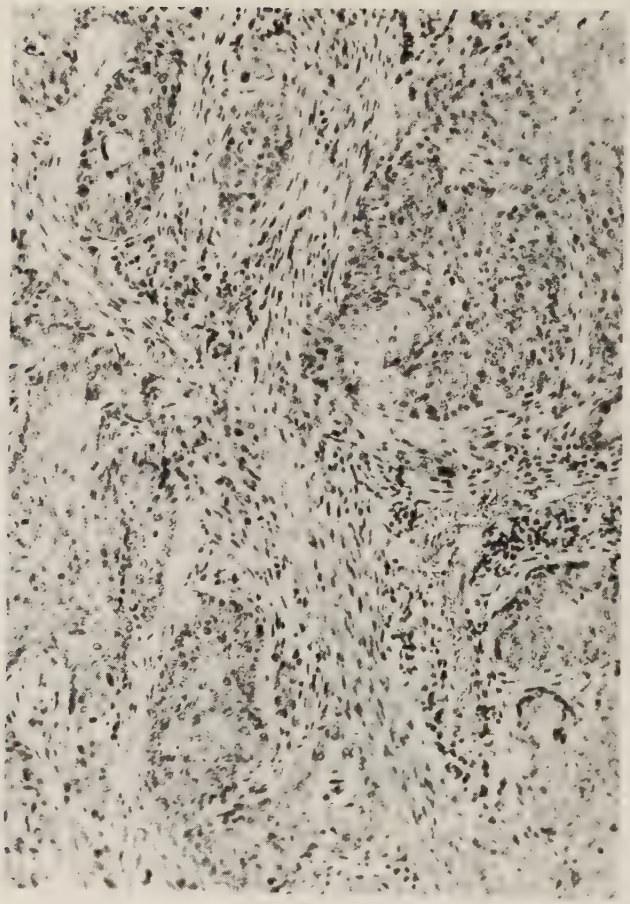


Abb.16

Plattenepithelkarzinom im Sigma, 64 jähriger Mann
(E.- Nr.: 6756/74, HE, 185 X).

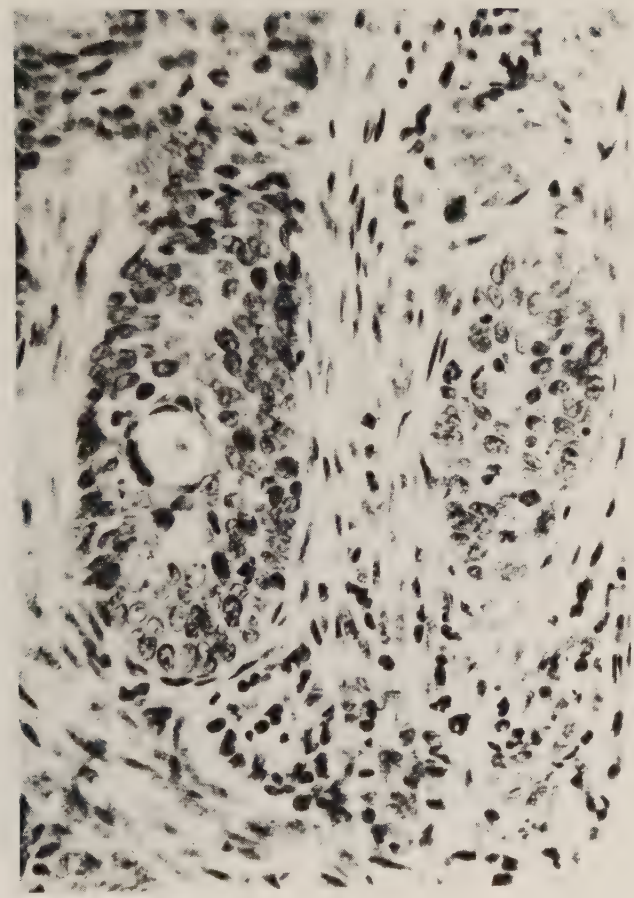


Abb.16a

Plattenepithelkarzinom im Sigma, 64 jähriger Mann
(E.- Nr.: 6756/74, HE, 470 X).

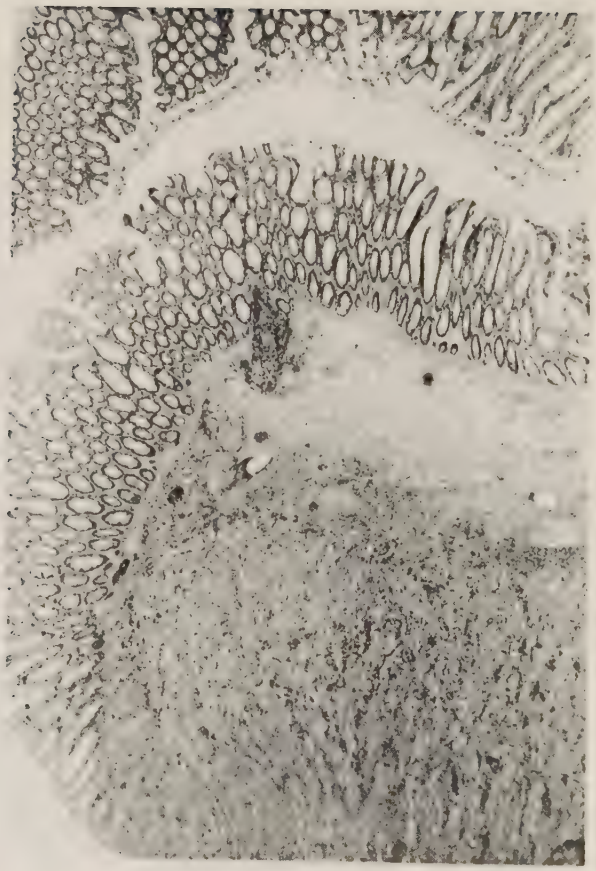


Abb.17

Undifferenziertes Karzinom im Rektum, 74 jährige Frau
(E.- Nr.: 3213/79, HE, 23 X).

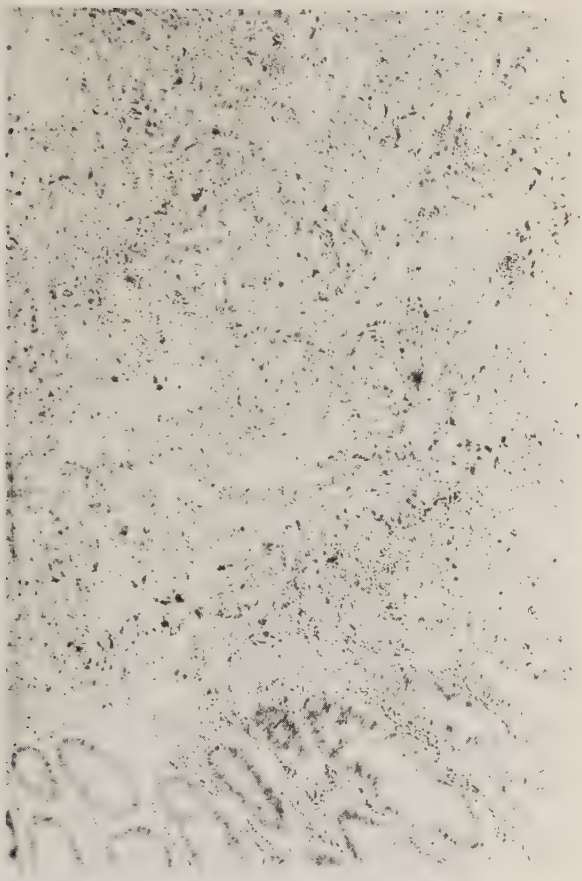
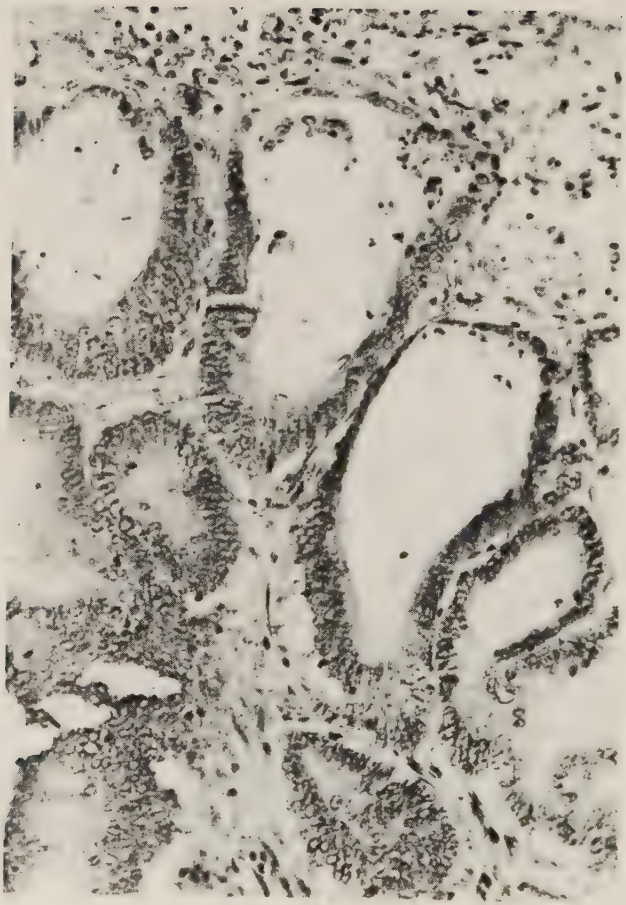


Abb.17a

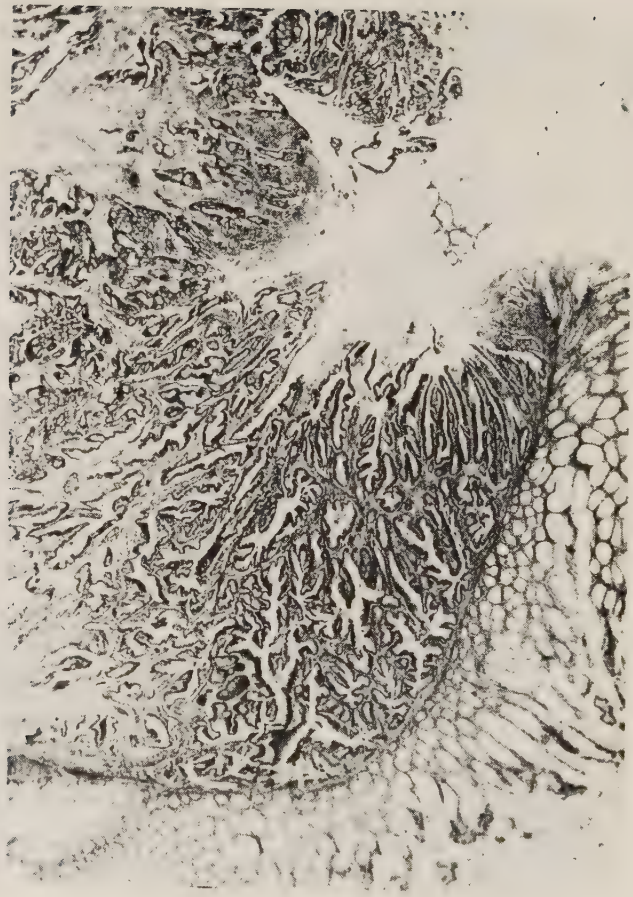
Undifferenziertes Karzinom im Rektum, 74 jährige Frau
(E.- Nr.: 3213/79, HE, 75 X).



Gut differenziertes Adenokarzinom im Colon ascendens, 65 jähriger Mann (E.- Nr.: 3645/77, HE, 295 X).

Abb.18a

Gut differenziertes Adenokarzinom im Rektum, 60 jährige Frau (E.- Nr.: 4457/76, HE, 470 X).



Mäßig differenziertes Adenokarzinom im Rektum, 68 jähriger Mann (E.- Nr.: 5825/78, HE, 18 X).

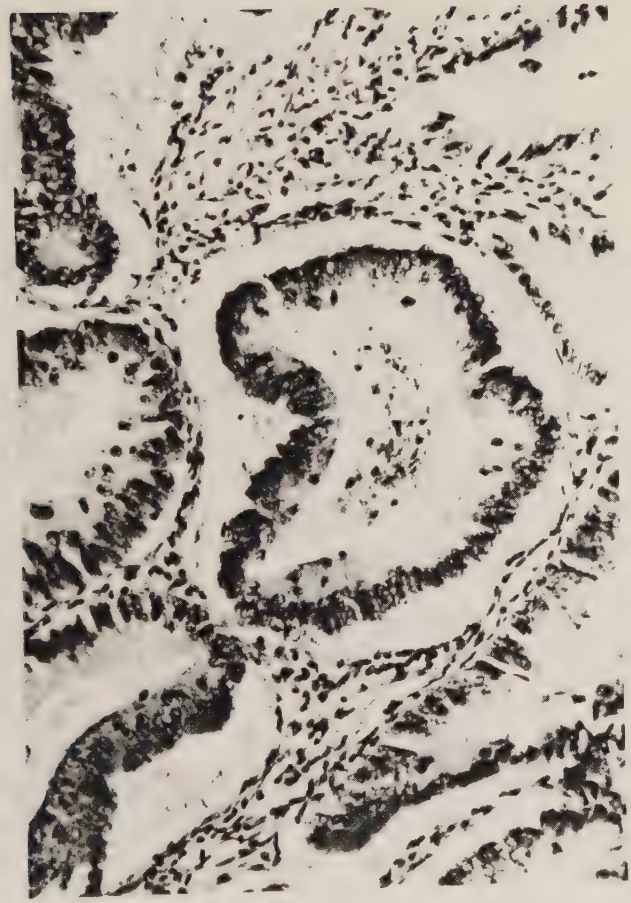


Abb.19a

Mäßig differenziertes Adenokarzinom im Sigma, 72 jähriger Mann (E.- Nr.: 9967/77, HE, 295 X).

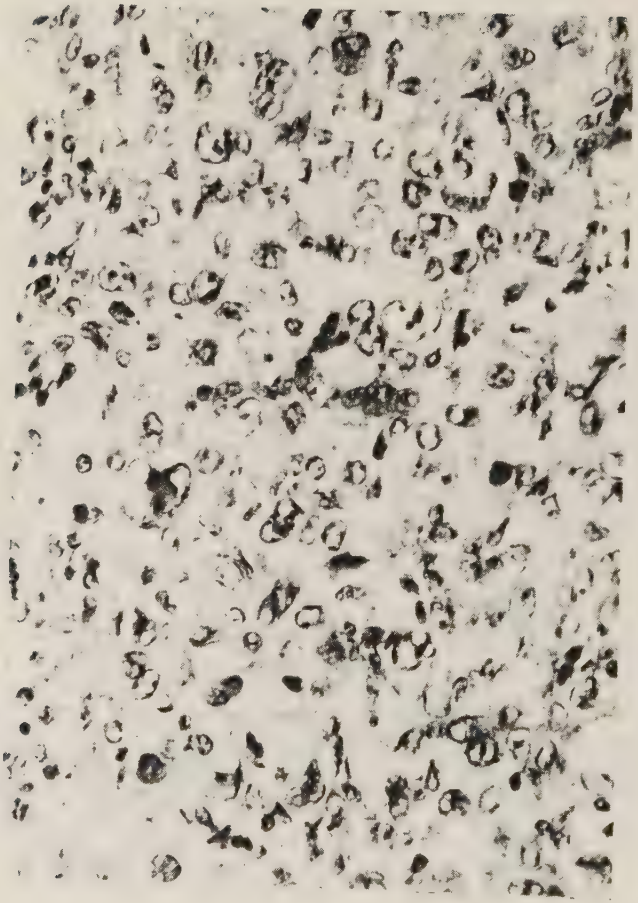


Abb.20

Schlecht differenziertes Adenokarzinom im Rektum, 74 jähriger Mann (E.- Nr.: 9589/72, HE, 470 X).

G Literaturverzeichnis

Abrams,J.S.: Elective resection for colorectal cancer in vermont 1971 - 1975. Amer.J.Surg. 139, 78 - 83 (1980).

AJC (aus Joint Commitee for Cancer Staging) zitiert im UICC, International Union against Cancer, TNM: Klassifikation der malignen Tumoren.
3. Auflage, Springer Berlin-Heidelberg-New York 1979.

Anderson,W.A.D.: Stage classification and end results reporting for carcinoma of the colon and rectum. Cancer 34, 909-911 (1974).

Aries,V., Crowther,J.S., Drasar,B.S., Hill,M.J., Williams,R.E.O.: Bacteria and the aetiology of cancer of the large bowel. Gut 10, 334-337 (1969).

Astler, V.B., Coller,F.A.: The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and the rectum. Ann.Surg. 139, 846-852 (1954).

Beart,R.W.Jr., Heeren,J.A.van, Beahrs,O.H.: Evolution in the pathologic staging of carcinoma of the colon. Surg.Gynec.Obstet. 146, 257-259 (1978).

Behrends,M.: Auch Dickdarmkrebs ist heilbar. FAZ 165, 25 (21.7.1982).

Berg, I.W., Godwin, I.D. : The epidemiologic pathology of carcinomas of the large bowel.
J.surg.Oncol. 6, 381-400 (1974)

Blenkinsopp.W.K., Stewart-Brow,S., Blesovsky,L. Kearney,G.,

Meldung,L.P.: Histopathology reporting in large bowel cancer. J.clin.Path. 34, 509-513 (1981)

Blum,U., Cappel,J., Ungeheuer,E.: Die Effektivität der Krebsvorsorgeuntersuchung bei der Früherfassung kolorektaler Karzinome. " Deutsches Ärzteblatt " 10, 33-41 (1983).

Böcking,A., Kiehn.J., Heinzel-Wach,M.: Combined histologic grading of prostatic carcinoma.
Cancer 50, 288-294 (1982)

Broders,A.C.: Carcinoma, grading and practical application. Arch.Pathol.Lab.Med. 2, 376-381 (1926)

Chelebowski,R.T.: Cancer of the colon. Hosp.Med. 18(3), 71-78, (1982).

Demling,L.: Dickdarmkrebs ist heilbar und vermeidbar. FAZ 255, 31 (3.11.1982).

Drings,P.: Versuchsstadium noch nicht verlassen. Chemotherapie des Kolon-Karzinoms. Klinikarzt 11, 139-151 (1982).

Dukes,C.E.: The classification of cancer of the rectum. J.Path. Bact. 35, 323-332 (1932).

Dukes,C.E.: Histological grading of rectal cancer.
Proc.roy.Soc.Med. 30, 371-376 (1937)

Dukes,C.E.: Cancer of the rectum: An analysis of 1000 cases. J.Path.Bact. 50, 527-539 (1940)

Dukes,C.E., Bussey,H.J.R.: The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. Brit.J.Cancer 12, 309-320 (1958).

Duncan,J.L.,Kyle,J.: Family incidence of carcinoma of the colon and rectum in north-east Scotland. Gut 23, 169-171 (1982).

Eisenberg,B., Decosse,J.J., Harford,F., Michalek,J.: Carcinoma of the Colon and Rectum: The Natural History Reviewed in 1704 Patients. Cancer 49, 1131-1134 (1982).

Erba,L., Alderi,G., Brivio,F.: Über die Möglichkeit, die Heilung der Dickdarmanastomosen zu beeinflussen. Helv.chir.Acta 49, 249-250 (1982).

Fischer,R., Bohr,M.: Pathologie und Einteilung der kolorektalen Polypen. Röntgen-Bl. 32, 283-288 (1979).

Gabriel,W.B., Dukes,C.E., Bussey,H.J.R.: Lymphatic spread in cancer of the rectum. Brit.J.Surg. 23, 395-413 (1935-36).

Gemsenjäger,E.: Die Stadieneinteilung nach Dukes und ihre Modifikationen bei Rectum- und Koloncarcinom. Helv.chir.Acta 48, 265 - 272 (1981).

Gnauck,R.: Früherkennung von Darmkrebs durch Screening. Gastroenterology 20, 276-277 (1982).

Goligher,J.C.: The dukes'A,B and C categorization of the extent of spread of carcinomas of the rectum. Surg.Gynec.Obstet. 143, 793-794 (1976).

Gordon-Watson,C., Dukes,C.E.: The radium problem. Brit.J.Surg. 17, 643-648 (1929-30).

Grinnell,R.S, Lane,N.: Benign and malignant adenomas polyps and papillary adenomas of the colon and rectum. An analysis of 1,856 tumors in 1,353 patientes.Int.Abstr.Surg. 106, 519-538 (1958).

Heinrich,H.C., Benn,H.C.: Chemischer oder immunologischer Okkultblut-nachweis im Stuhl bei der Frühdiagnostik des kolorektalen Karzinoms ? Dtsch.med.Wschr. 107, 307-310 (1982).

Hermanek,P.: Aktuelles aus der klinischen Pathologie des kolo - rektalen Karzinoms.
In: Rügheimer,E., Schnellerer,W., Schildberg,F.W. (Hrsg.)
Aspekte moderner Chirurgie.
Chirurgie aktuell 4, 225-233 (1977

Hermanek,P., Hager,T. : Der sogenannte maligne Polyp des Kolons und Rektums. " Deutsche Ärzteblatt" 20, 1175-1180 (1978).

Hermanek,P., Gall,F.P., Altendorf.A.: Prognostic groups of colorectal carcinoma.
J.Cancer Res.clin.Oncol. 98, 185-193 (1980)

Hermanek,P.: Evolution and pathology of rectal cancer.
World J.Surg. 6, 502-509 (1982).

Hermanek,P., Altendorf,A., Guggenmoos-Holzmann,I.: Neue statistische Analyse der Adenom-Karzinom Sequenz im Kolon und Rektum.
Verh.Dtsch.Ges.Path. 66, 575 (1982).

Herrmann,R., Manegold,C., Holzmann,K., Fritze,D.: Sequentielle Verabreichung von Methotrexat und Fluorouracil bei metastasierenden kolorektalen Karzinomen. Dtsch.med.Wschr. 107, 491-493 (1982).

Hojo,K. Koyama,J.: Prospective follow-up studies on cancer of the colon and the rectum. Amer.J.Surg. 143, 293-295 (1982).

Hultén,L., Kewenter,J., Ahrén,C., Öhjerskog,B.: Clinical and morphological characteristics of colitis carcinoma and colorectal carcinoma in young people. Scand.J.Gastroent. 14, 673-678 (1979).

Junghans,K.: Klinik durch systematische Nachsorge ergänzen. Klinikarzt 11, 152-167 (1982)

Kirklin,J.W., Dockerty,M.B., Waugh,J.M.: The rule of the peritoneal reflection in the prognosis of carcinoma of the rectum and sigmoid colon. Surg.Gynec.Obstet. 88, 326-331 (1949).

Knoch,H.-G.: Über Kolon- Rectumpolypen. Zbl.Chir. 102, 1034-1039 (1977).

Kurtz,W., Leuschner,U., Strohm.W.D.: Metabolische Aspekte zur Epidemiologie des Kolonkarzinoms. Inn.Med. 7, 76-84 (1980)

Linos,D.A., O' Fallon,M., Thisstle,J.L., Kurland,L.T.: Cholelithiasis and carcinoma of the colon. Cancer 50, 1015-1019 (1982).

Lockhart-Mummery,J.P.: Two hundred cases of cancer of the rectum treated by perineal excision. Brit.J.Surg. 14, 110 (1926-27).

Lunde,O.C.H., Havig,O.: Clinical significance of carcinoembryonic antigen (CEA) in patients with adenocarcinoma in colon and rectum. Acta.chir.scand. 148, 189-193 (1982).

Macarel,de A., Coindre,J.N., Mascarel,de I., Trojani,M., Marée,D., Hoerni,B.: The prognostic significance of specific histologic features of carcinoma of the colon and the rectum. Surg.Gynec. Obstet. 153, 511-514 (1981).

Morson,B.C.: Factors influencing the prognosis of early cancer of the rectum. Proc.roy.Soc.Med. 59, 606-608 (1966).

Morson,B.C.: Histological typing of intestinal tumors. No 15, WHO, Geneva (1976).

Morson,B.C.: The pathogrnesis of colorectal cancer. In: Major problems in pathology, ed. Bennington,J.L. W.B.Saunders Company Philadelpia,London,Toronto, 1978, Vol.10.

Morson,B.C., Dawson,J.M.P.: Gastrointestinal pathology. Blackwell Scientific Publications. Oxford-London-Edinburgh-Melbourne, 1972 pp. 539-573.

Morson,B.C., Dawson,J.M.P.: Gastrointestinal pathology. Blackwell Scientific Publications. Oxford-London-Edinburgh-Melbourne, 2nd.ed. 1979.

Noltenius,H.: Vereinigung Pathologischer Anatomen Hamburgs: Zur Problematik der Tumorklassifizierung. Sitzung 9.4.1981 Pathologe 3, 118 (1982)

Odone,V., Chang,L.,Caces,J., George,S.L., Pratt,C.B.: The natural history of colorectal carcinomas in adolescents. Cancer 49, 1717-1720 (1982).

Öhlert,W.: Klinische Pathologie des Magen-Darm-Traktes. F.K.Schattauer, Stuttgart-New York, 1978, pp. 402-578.

Pissiotis,C.A., Gulesserian,H.P.,Condon,R.E.: Colorectal carcinoma in the first twenty-five years of life. J.surg.Oncol. 6, 87-91 (1974).

Raedsch,R.: Dickdarmkrebs durch Chelecystektomie ? Der Klinikarzt 11, 109-110 (1982).

Ranbarger,K.R., Johnston,W.D., Chang,J.C.: Prognostic significance of surgical perforation of the rectum during abdominoperineal resection for rectal carcinoma. Amer.J.Surg. 143, 186-188 (1982).

Reifferscheid,M.: Hausarzt und Operateur müssen eng zusammenarbeiten. " Der Deutsche Arzt " 6, 49-51 (1982).

Remmele,W., Heine,M.: Pathologisch-anatomische Begutachtung kolorektaler Karzinome unter prognostischen Gesichtspunkten. Med.Welt 32 (20), 771-777, (1981)

Rubay,J., Marievoet,C.: Analyse et résultats d'une série de 371 cas de carcinome du colon. Acta chir.belg. 6, 373-382 (1980).

Rubio,C.A., Emas,S., Nylander,G.: A critical reappraisal of Dukes' classification. Surg.Gynec.Obstet. 145, 682-684 (1977).

Shousha,S.: Signet-ring-cell adenocarcinoma of rectum: A histological, histochemical and electronmicroscopic study. Histopathology 6, 341 - 350, 1982.

Smith,L.A., Masood,S., Jagadish,B., Saffos,R.O., Rhatigan,R.M., Stephenson,S.E.jr.,: A modification of the Dukes' classification of carcinoma of the colon and the rectum. Amer.Surg. 78, 94-97 (1978).

Turnbull,R.B., Kyle,K. Watson,F.R., Spratt,J.: Cancer of the Colon: The influence of the NO-Touch isolation technic on survival rates. Ann. Surg. 166, 420-425 (1967)

Vernick,L.J.,Kuller,L.H.: Cholecystectomy and right-sided colon cancer: an epidemiological study. Lancet II, 381-383 (1981).

Weiss,N.S.,Daling,J.R.,Chow,W.H.: Cholecystectomy and the incidence of cancer of the large bowel. Cancer 49, 1713-1715 (1982).

Wolfermann,F.jr., Astler,V.B., Coller,F.A.: Mucoid adenocarcinoma of the colon and rectum. Surgery 42,846-852 (1957).

Wright,H.K., Higgins,E.F.: Natural history of occult right colon cancer. Amer.J.Surg. 143, 169-170 (1982).

H Danksagung

Herrn Prof. Dr.med. U. Gross danke ich für die Überlassung des Themas und für die uneingeschränkte und bereitwillige Unterstützung.

Herrn Dr.med. N. Bethge danke ich für die Betreuung.

Weiterhin möchte ich Frau Schmidt, Frau Krupljanin und Herrn Öhring für ihre Hilfe danken, ebenso Herrn Dr. med. V. Loy.

I Lebenslauf

Geboren am 24.08.1951 in Hamburg-Blankenese als Tochter von Dr.rer. nat. Robert Vehstedt und Waltraud Vehstedt, geb. Alksnies.

1958-1970	Besuch der Rudolf-Steiner Schule Hamburg-Nienstedten.
1970-1972	M.T.A. Ausbildung im AK. St. Georg in Hamburg.
1972-1973	Annerkennungspraktikum als M.T.A. im Zentral-Labor des AK. Hamburg-Altona, Leiter Dr.med. O. Müller-Plathe.
1973-1975	M.T.A. Tätigkeit im histologischen Labor des AK.St. Georg, Leiter Prof. Dr.med. G Franz, danach Prof. Dr.med H. Noltenius.
1973-1975	Besuch eines staatlichen Abendgymnasiums mit Erlangen der allgemeinen Hochschulreife.
1976-1977	M.T.A. Tätigkeit in der Röntgen-Diagnostik des AK. Altona, Leiter Prof. Dr.med H. Schmidt.
1978	Auslandsaufenthalte.
SS 1979	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der FU-Berlin.
April /81	Physikum.
April /82	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Berlin.
April /84	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Berlin.

Praktisches Jahr: Kinderheilkunde, Kikrhs. Neukölln, Prof. Dressler.
Innere Medizin, Krhs. Moabit , Prof. Schüren.
Chirurgie, Krhs. Spandau , Prof. Dreßler.

Mai 1985 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Berlin.